

I Pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par PASS uzlikto beziejaucšanās galīgo ziņojumu par medicīnisku produktu(-iem), kas satur aktīvo vielu – aprotinīnu (lietojot intravenozi), un uz ko attiecas PASS galīgais ziņojums, zinātniskie secinājumi ir šādi:

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza galīgo pētījuma ziņojuma versiju 1.0. kas datēta ar 2021. gada 08. janvāri un atjaunināta 2021. gada 31. maijā, par 1. kategorijas PASS atskaiti bezintervences kārtībā kā aprotinīna reģistrācijas nosacījumu. Ziemeļvalstu Aprotinīna pacientu reģistrs (NAPaR) ir multicentrisks bezintervences pētījums, aktīvi uzraugot iedarbību uz pacientiem, ar mērķi tai skaitā novērtēt drošu iznākumu rādītājus saistībā ar aprotinīna lietošanu reālos apstākļos.

NAPaR rezultāti būtībā atbilst zināmajam aprotinīna drošības profilam, ja tas tiek lietots atbilstoši apstiprinātām indikācijām, un ir piedāvāti produkta informācija atjauninājumi šo rezultātu atspoguļošanai. Tomēr bažas rada plašā lietošana neatbilstoši instrukcijai (75% gadījumos aprotinīns tiek lietots, neievērojot iCABG noteikto kārtību, un 70% gadījumos tas tiek lietots pie zema vai mērena asiņošanas riska), kas novērota, neraugoties uz ierobežotu izplatību reģistrā. Kā iespējams skaidrojums produkta informācijas neievērošanai ir piedāvāts zināšanu trūkums (novērotā medicīniskā nepieciešamība augsta riska pacientiem, kuriem tiek veiktas sirds operācijas, vai pacientiem, kuriem tiek veiktas sarežģītas augsta riska sirds operācijas).

Ņemot vērā bažas, ko raisa plašā aprotinīna lietošana neatbilstoši instrukcijai, PRAC referents uzskata par nepieciešamu mazināt risku un informēt mediķus par to, ka aprotinīna ieguvuma/risku līdzsvars vēl nav noteikts lietošanai ārpus apstiprinātajām indikācijām. Būtu nepieciešams izplatīt Izglītojošu materiālu, kas ietver galvenos elementus par riskiem, kas saistīti ar aprotinīna lietošanu, un informāciju par neskaidrībām par aprotinīna lomu mirstības un smagas asiņošanas riskos, lietojot neatbilstoši zāļu lietošanas instrukcijai. Izglītojošo materiālu nolūks ir panākt, lai aprotinīns tiek izrakstīts atbilstoši apstiprinātām indikācijām. Ir piedāvāta izglītojošo materiālu pavadvēstule, bet tā būtu jāsaskaņo ar nacionālajiem aģentūrām. Risku pārvaldības pasākumu (RMM) efektivitāte jāiekļauj risku pārvaldība plāna (RMP) atjauninājumā, un rezultāti jāapspriež Periodiski atjaunināmo drošības pārskatu (PSUR) ziņojumos.

Tādēļ, ņemot vērā pieejamos datus par PASS galīgā pētījuma ziņojumu, PRAC referents atzina, ka ir nepieciešama atjaunināta izglītojoša programma ar mērķi samazināt intravenoza aprotinīna lietošanu neatbilstoši instrukcijai un izglītot veselības aprūpes profesionāļus par tā pamata riskiem un par to, kā tā lietošanas laikā nodrošināt atbilstošu antikoagulāciju. Līdz ar to ir nepieciešama riska pārvaldības plāna atjaunināšana. Ieteicams produkta informācijas atjauninājums.

Savstarpējas atziņas un decentralizētu procedūru koordinācijas grupa (CMDh) piekrīt PRAC sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par pētījuma rezultātiem attiecībā uz zālēm, kas satur aktīvo vielu – intravenozais aprotinīns un uz ko attiecas PASS galīgais ziņojums,

CMDh uzskata, ka iepriekš minēto(-ās) zāļu(-es) ieguvumu/ risku līdzsvars paliek nemainīgs, ņemot vērā ierosinātās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir nonācis pie nostājas, ka būtu jāmaina to zāļu tirdzniecības atļauja(-as), uz kurām attiecas šis PASS galīgais ziņojums.

II Pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu apraksta attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts **pasvītrots un treknā drukā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas:

Atbilstošu aprotinīna specifisku IgG antivielu testu var apsvērt, **ja tas pieejams** pirms aprotinīna izrakstīšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

...

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antikoagulācijas laboratorisks monitorings kardiopulmonāras šuntēšanas laikā

Aprotinīns nav heparīna aizstājējilīdzeklis, un ir svarīgi uzturēt atbilstošu antikoagulāciju ar heparīnu aprotinīna terapijas laikā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar aprotinīnu, ir sagaidāmi daļējā tromboplastīna laika kāpumi (PTT) un celīta aktivizēta recēšanas laika (Celīta ACT) kāpumi operācijas laikā un stundās pēc operācijas. Tāpēc nevar izmantot daļēju tromboplastīna laiku (PTT) atbilstošas antikoagulācijas uzturēšanai ar heparīnu. Pacientiem, kam tiek veikta kardiopulmonārā šuntēšana ar atropīna terapiju, atbilstošas antikoagulācijas uzturēšanai ieteicama viena no trijām metodēm: Aktivizēts recēšanas laiks (ACT), Fiksēta heparīna dozēšana vai Heparīna titrēšana (skatīt zemāk). Ja atbilstošas antikoagulācijas uzturēšanai tiek izmantots aktivizēts recēšanas laiks, aprotinīna lietošanas laikā ieteicams minimāls celīta ACT 750 sekundes vai kalīna ACT 480 sekundes neatkarīgi no hemodilutācijas un hipotermijas efekta.

Papildu piezīme par lietošanu mākslīgās asinsrites laikā

Pacientiem, kam tiek veikta kardiopulmonārā šuntēšana ar aprotinīna terapiju, ieteicama viena no šādām metodēm atbilstošas antikoagulācijas uzturēšanai:

* Aktivizēts recēšanas laiks (ACT)

ACT nav standartizēts koagulācijas tests, un aprotinīna klātbūtne atšķirīgi ietekmē dažādus raudzes formulējumus. Turklāt šo testu ietekmē mainīga dilutācijas ietekme un temperatūra kardiopulmonārās šuntēšanas laikā. Novērots, ka aprotinīns nepalielina ACT uz kaolīna bāzes tādā pašā mērā kā diatomais zemes izcelsmes (celīta) ACT. Lai gan protokoli atšķiras, aprotinīna lietošanas laikā ieteicams minimālais celīta ACT 750 sekundes vai kaolīna ACT 480 sekundes neatkarīgi no hemodilutācijas un hipotermijas efekta. Attiecībā uz raudzes interpretāciju aprotinīna klātbūtnē konsultēties ar ACT testa ražotāju.

* Fiksēta heparīna dozēšana

Heparīna standarta slodzes devai, kas indicēta pirms sirds katetrizācijas, plus kardiopulmonārās šuntēšanas cikla pamata tilpumam pievienots heparīna daudzumam kopā jābūt ne mazākam par 350 IU/kg. Papildus heparīns jāindicē fiksētas devas režīmā, pamatojoties uz pacienta svaru un kardiopulmonārās šuntēšanas ilgumu.

* Heparīna līmeņu noteikšana

Heparīna līmeņu noteikšanai var izmantot protamīna titrēšanu — metodi, ko neietekmē aprotinīns. Heparīna devas reakcijas novērtēšana ar protamīna titrēšanu jāveic pirms aprotinīna indicēšanas, lai noteiktu heparīna slodzes devu. Papildu heparīns jāindicē, pamatojoties uz heparīna līmeņiem, kas noteikti ar protamīna titrēšanu. Šuntēšanas laikā

nevar pieļaut heparīna līmeņu krišanos zem 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) vai zem tāda līmeņa, kādu norāda pirms aprotinīna indicēšanas veiktā heparīna devas reakcijas noteikšana.

Dalējs tromboplastīna laiks (PTT) un aktivizēts dalējs tromboplastīna laiks (APTT) ir līdzīgi, un pie augstām heparīna devām tie nav izmērāmi. Tādēļ APTT un PTT nevar izmantot antikoagulācijas monitoringam ar heparīnu pacientiem, kuriem tiek veikta kardiopulmonārās šuntēšanas transplantācijas ķirurģija.

Pacientiem, kam tiek veikta kardiopulmonārās šuntēšanas transplantācijas ķirurģija ar aprotinīna terapiju, atbilstošas antikoagulācijas uzturēšanai ieteicama viena no šādām metodēm:

- 1. Jāapsver individualizēta heparīna un protamīna lietošana, lai samazinātu pēcooperācijas anomālijas un asiņošanas komplikācijas kardiokirurģijā ar kardiopulmonāro šuntēšanu (CPB). Individualizētas heparīna lietošanas vai titrēšanas pamatā ir datorizētas heparīna dozēšanas sistēmas, anti-Xa (heparīna antikoagulācijas aktivitātes) mērījumi vai asins heparīna mērījumi papildus Aktivizētam recēšanas laikam (ACT). Aprotinīns neietekmē Anti-Xa mērījumus un asins heparīna mērījumus, un tie jāveic, ievērojot testu ražotāja piezīmes.**
- 2. Ja nav individuālu heparīna dozēšanas rīku, ieteicams veikt ACT testus ar regulāriem intervāliem, pamatojoties uz institucionāliem protokoliem, un attiecīgi jāindicē heparīna devas. Nepieciešamais mērķa ACT ir atkarīgs no aktivizatora veida un izmantotā aprīkojuma. Pacientiem, kas tiek ārstēti ar aprotinīnu, ķirurģijas laikā un stundās pēc operācijas sagaidāmi kaolīna un celīta ACT kāpumi. Pacientiem, kam tiek veikta kardiopulmonārā šuntēšana ar aprotinīna terapiju, ieteicams minimālais celīta ACT 750- sekundes vai kaolīna ACT 480 sekundes antikoagulācijas uzturēšanai neatkarīgi no hemodilutācijas un hipotermijas efekta. ACT testi, izmantojot aktivizatoru maisījumus, jāveic, ievērojot testu ražotāja piezīmes.**

Protamīna pārvaldīšana

Tā kā aprotinīns neietekmē protamīna testu, ar aprotinīnu ārstētiem pacientiem heparīna neitralizācija ar protamīnu pēc kardiopulmonārās šuntēšanas jāveic vai nu uz fiksēta pielietotā heparīna daudzuma koeficienta pamata, vai jākontrolē ar protamīna titrēšanas metodi, **sekojot ražotāja testu piezīmēm.**

Svarīgi: aprotinīns nav heparīna aizvietotājs.

...

Nieru mazspēja

Neseno **Iepriekšējo** novērošanas pētījumu rezultāti norāda, ka aprotinīns var izraisīt nieru disfunkciju, it sevišķi pacientiem, kuriem iepriekš konstatēta nieru disfunkcija. Visu apkopoto pētījumu ar placebo kontroli analizē pacientiem, kam tiek veikta koronārā artēriju šuntēšanas transplantācija (CABG), konstatēti seruma kreatinīna vērtību kāpumi >0,5 mg/dL virs bāzes līnijas, ja pacienti saņem aprotinīna terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Tādēļ pirms aprotinīna administrēšanas pacientiem ar iepriekš konstatētu nieru funkcijas mazspēju vai pacientiem ar riska faktoriem (piemēram, vienlaicīga ārstēšana ar aminosglikozīdiem) rūpīgi jāizsver priekšrocību un risku līdzsvars.

Ir ziņots par nieru mazspējas un mirstības paaugstināšanos salīdzinājumā ar vecumam atbilstošu vēsturisku kontroli ar aprotinīnu ārstētiem pacientiem, kuriem tiek veikta kardiopulmonārā šuntēšana, ar dziļu hipotermisku asinsrites apstāšanos krūšu aortas operācijas laikā. Jāizvērtē atbilstoša antikoagulācija ar heparīnu (skatīt arī iepriekš).

Tādēļ pirms aprotinīna administrēšanas pacientiem ar iepriekš konstatētu nieru funkcijas mazspēju vai ar riska faktoriem (piemēram, vienlaicīga ārstēšana ar aminoglikozīdiem) rūpīgi jāizvērtē ieguvumu un priekšrocību līdzsvars.

Mirstība

Informācija par mirstību no randomizētiem klīniskiem izmēģinājumiem ir sniegta 5.1. apakšpunktā.

...

Fergusson et al publikācijā 2008. gadā analizēti dati no randomizēti kontrolēta izmēģinājuma Asins konservācija, izmantojot antifibrinolītiskus, randomizētā izmēģinājumā (BART) un ziņots par augstāku mirstības koeficientu ar aprotinīnu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar tiem, kuri ārstēti ar traneksamīnskābi vai aminokaprōnskābi.

...

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aprotinīnam ir no devas atkarīga inhibitora iedarbība uz trombolītisku aģentu, piemēram, streptokināzes, urokināzes, alteplāzes (r-tPA) darbību. **Īpaša uzmanība koagulācijai jāpievērš gadījumā, ja pacienti, kuri saņem aktīvus trombolītiskus aģentus, ir zināmi kā aprotinīna saņēmēji.**

Aprotinīns var izraisīt nieru disfunkciju, it sevišķi pacientiem ar iepriekš konstatētu nieru disfunkciju. **Medikamenti ar spēcīgu nefrotoksisku profilu (piemēram, aminoglikozīdi un renīnu-angiotensīnu-aldosteronu sistēmas inhibitori)** ir nieru disfunkcijas riska faktors. **Īpaša uzmanība nieru aizsardzībai jāpievērš gadījumā, ja pacientam indicēts gan aprotinīns, gan citi medikamenti, kas var ierosināt nieru disfunkciju.**

...

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Aprotinīna drošība ir vērtēta vairāk nekā 45 II fāzes un III fāzes pētījumos, kas aptvēra vairāk nekā 3800 ar aprotinīnu ārstētu pacientu. Kopumā ap 11% ar aprotinīnu ārstētu pacientu pieredzēja negatīvas reakcijas. Vissmagākā negatīvā reakcija bija miokarda infarkts. **NAPaR veica aprotinīna drošības monitoringu laikā no 2016. gada novembra līdz 2020. gada novembrim. No 6682 ievadītiem pacientiem negatīvas reakcijas uz medikamentiem rādītājs bija 1.1%.** Negatīvas reakcijas ir interpretējamās ķirurģiskā iestatījuma ietvaros.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkuma tabula

CIOMS iedalījis negatīvas reakcijas uz medikamentiem, pamatojoties uz visiem klīniskiem aprotinīna pētījumiem ar placebo kontroli, III biežuma kategorijās (aprotinīns n=3817 ium placebo n=2682; statuss: 2005. gada aprīlis) **un, pamatojoties uz NAPaR,** tās ir uzskaitītas sekojošā tabulā:

Nav zināms: nevar novērtēt no pieejamiem datiem

MedDRA Standarta sistēma organiskā klase	<u>Izplatīti</u> <u>≥ 1/100 līdz < 1/10</u>	<u>Nav izplatīti</u> <u>≥ 1/1000 līdz < 1/100</u>	<u>Reti</u> <u>≥ 1/10 000 līdz < 1/1000</u>	<u>Loti reti</u> <u>< 1/10 000</u>
Imūnsistēmas traucējumi		<u>Alerģiska reakcija</u> <u>Anafilītiska / anafilaktiska reakcija</u>	Alerģiska reakcija Anafilītiska-/anafilaktiska reakcija	Anafilaktisks šoks (potenciāli apdraud dzīvību)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				Izkliedēta intravaskulāra koagulācija Koagulopātija
Sirdsdarbības traucējumi		Miokarda išēmija Koronārs nosprostojums / tromboze Miokarda infarkts Perikarda eksudāts		
Asinsvadu darbības traucējumi		Tromboze, <u>embolisks insults</u>	Arteriāla tromboze (un šim orgānam specifiskas izpausmes, kas var rasties tādos vitāli svarīgos orgānos kā nieres, plaušas vai smadzenes), <u>Plaušu embolija</u>	Plaušu embolija
Nieru un urīnvadu darbības traucējumi		Oligūrija, <u>akūta nieru trauma</u> akūta nieru mazspēja, akūta tubulāra nekroze		
Vispārīgi traucējumi <u>vai un</u> reakcija ievadīšanas vietā				Injekcijas un infūzijas vietas reakcijas Infūzijas vietas (trombo-) flebīts

<u>Izmeklējumi</u>	<u>Palielināts asins kreatinīna līmenis</u>			
--------------------	---	--	--	--

* Negatīvas reakcijas uz medikamentiem, par ko saņemta informācija no atskaitēm pēc reģistrācijas, norādītas kursīvā treknā drukā

...

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

...

Ziemeļvalstu aprotinīna pacientu reģistra (NAPaR) multicentrisks bezintervences aktīvas uzraudzības pētījums pēc reģistrācijas, ar mērķi tai skaitā novērtēt biežumu drošības jomā. 1384 pacientu apakšgrupa izolēta CABG (iCABG) laikā tika ārstēta ar aprotinīnu. Slimnīcas iekšējā mirstība bija 1,3% (95% CI: 0,73%, 1,96%). Miokarda infarktu un trombembolijas gadījumu biežums (TEEs) bija attiecīgi 0,9% (95% CI: 0,39%, 1,39%) un 2,5% (95% CI: 1,63%, 3,28%). Tika novērota nieru disfunkcija (kreatinīna līmeņa pieaugums pēc operācijas >0,5 mg/dL) un nieru mazspēja (seruma kreatinīna līmeņa pieaugums pēc operācijas >2,0 mg/dL) ar biežumu attiecīgi 2,7% (95% CI: 1,82%, 3,55%) un 0,15% (95% CI: 0,02%, 0,54%). 24 stundu laikā pēc procedūras 1,3% (95% CI: 0,73%, 1,96%) pacientu tika veikta atkārtota izmeklēšana uz asiņošanu. Salīdzinot ar literatūrā norādīto vēsturisko kontroli, NAPaR konstatētie fakti bija būtiski atbilstoši zināmajam aprotinīna drošības profilam apstiprinātā indikācijā.

Grozījumi jāiekļauj attiecīgajās medikamenta anotācijas sadaļās (jaunais teksts pasvītrots un treknā drukā, svītrotais teksts izsvītrots)

4. Iespējamās blaknes

...

Citas blaknes:

Bieži: var skart līdz 1 no 10 pacientiem

- **Anomāls nieru funkcijas tests (paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs)**

Retāk: var skart līdz 1 no 100 pacientiem

- Sāpes krūtīs (miokarda išēmija, asinsvadu nosprostojums / tromboze), sirdstrieka (miokarda infarkts)
- Sirds šķidrums noplūde apkārtējā ķermeņa dobumā (perikarda eksudāts)
- Asins receklis (tromboze)
- **Samazināta vai pārtraukta asins apgāde smadzenēm (trieka)**
- Nieru slimība (akūts nieru bojājums, akūta tubulāra nekroze)

- Urīna izvade zemāka par normu
- **Smaga alerģiska reakcija (anafilītiska / anafilaktiska reakcija)**

Reti: var skart līdz 1 no 1000 pacientiem

- Asins receklis asinsvados (artērijās)
- **Asins receklis plaušās (plaušu embolija)**
- ~~Smaga alerģiska reakcija (anafilaktiska / anafilītiska reakcija)~~

Ļoti reti: var skart līdz 1 no 10000 pacientiem

- Ādas pietūkums injekcijas vietā vai ap to (injekcijas un infūzijas vietas reakcijas, infūzijas vieta (tromboflebīts))
- ~~Asins receklis plaušās (plaušu embolija)~~
- Smagi asins recēšanas traucējumi, kas izraisa audu bojājumus un asiņošanu (izkļiedēta intravaskulāra koagulācija)
- Asins nespēja normāli recēt vai koagulēties (koagulopātija)
- Smags alerģisks šoks (anafilaktisks šoks), kas potenciāli apdraud dzīvību

III Pielikums

Reģistrācijas apliecības(-u) izsniegšanas nosacījumi

Izmaiņas, kas jāveic aktīvo vielu intravenozo aprotinīnu saturošu medikamentu reģistrācijas apliecības izsniegšanas nosacījumos, uz ko norādīts saistībā ar bezintervences pētījuma PASS galīgo atskaiti

Reģistrācijas apliecības īpašniekam(-iem) jāveic izmaiņas šādā nosacījumā(-os) (jaunais teksts **pasvītrots un treknā drukā**)

DHPC reģistrācijas apliecības īpašnieka(-u), reģistra un ierobežotas izplatīšanas nosacījumi jāizstāj ar turpmāk norādītajiem nosacījumiem, kas jāizpilda norādītajā termiņā:

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (MAH) 6 mēnešu laikā jāiesniedz Nacionālajām kompetentajām iestādēm apstiprināšanai izglītojošās programmas saturs un formāts, tai skaitā jānorāda komunikācijas mediji, izplatīšanas paņēmieni un jebkādi citi programmas aspekti.

Izglītojošās programmas mērķis ir samazināt intravenozā aprotinīna lietošanu neatbilstoši instrukcijai un izglītot veselības aprūpes profesionāļus par tā pamata riskiem un par to, kā tā lietošanas laikā nodrošināt atbilstošu antikoagulāciju.

MAH jāpārlicinās, lai katrā dalībvalstī, kurā intravenozais aprotinīns nonāk tirdzniecībā, visiem veselības aprūpes profesionāļiem, no kuriem tiek sagaidīta intravenozā aprotinīna izrakstīšana, izsniegšana vai lietošana, tiek nodrošināta šāda izglītības materiālu pakete vai piekļuve tai:

Izglītojoši materiāli terapeitiem:

- **Produkta īpašību kopsavilkums**
- **Norādījumi veselības aprūpes profesionāļiem (ar pavadvēstuli, ja tas nepieciešams), kas satur šādus pamata elementus:**
 - **Aprotinīna ieguvumu/risku līdzsvars nav noteikts nekādām indikācijām, izņemot apstiprinātās indikācijas. Saglabājas neskaidrība par aprotinīna lomu mirstības un smagas asiņošanas riskos instrukcijai neatbilstošas lietošanas gadījumā, tāpēc aprotinīnu nevar izmantot, ja CABG ķirurģija tiek apvienota ar citu kardiovaskulāro ķirurģiju.**
 - **Aprotinīna lietošanas pamata riski un tas, cik nozīmīgs ir atbilstošs antikoagulācijas monitorings pacientiem, kuri saņem aprotinīnu.**

Turklāt MAH, kam ir sagatavots RMP, jāiesniedz savai nacionālajai kompetentajai iestādei atjaunināts RMP sešu mēnešu laikā šādu jautājumu risināšanai:

- **Augšminētie atjauninājumi**
- **Terapeitiem paredzēto izglītojošo materiālu efektivitātes nodrošināšana**
- **RMP visaptverošs atjauninājums**

IV Pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh pozīcijas pieņemšana:	2023. gada jūlija CMDh sanāksme
Vienošanās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm:	2023. gada 20. decembris
Vienošanās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks izsniedz izmaiņu pieteikumu):	2024. gada 20. janvāris